Notizie e informazioni / Nelle notizie

In un colpo di scena, gli scienziati scoprono che i fattori scatenanti del cancro si nascondono nell'RNA, non nel DNA

Di Matthew Tontonoz, **Lunedì 27 agosto 2018**

Christine Mayr è membro del programma di biologia e genetica del cancro dello Sloan Kettering Institute.

Riepilogo

I ricercatori dello Sloan Kettering Institute hanno scoperto che alterazioni in una molecola che trasporta informazioni, chiamata RNA messaggero, possono inattivare le proteine oncosoppressori e quindi promuovere il cancro. I risultati individuano fattori scatenanti della malattia precedentemente sconosciuti.

La maggior parte delle persone pensa al cancro come a una malattia causata da un DNA disordinato. Cambiamenti, o mutazioni, nella sequenza del DNA alterano la funzione delle proteine prodotte da quel DNA, portando a una divisione cellulare incontrollata.

Ma tra il DNA e le proteine c'è un altro strato di informazioni, chiamato RNA messaggero (mRNA), che funge da collegamento cruciale tra i due. Nuove ricerche suggeriscono che l'mRNA stesso possa essere portatore di alterazioni cancerogene. E poiché i test genetici di solito non analizzano l'mRNA, queste alterazioni sono finora passate inosservate agli oncologi.

"Sequenziando il DNA delle cellule tumorali, non si vedrebbero affatto questi cambiamenti", afferma **Christine Mayr** , biologa molecolare dello **Sloan Kettering Institute** e autrice principale di un nuovo articolo sull'argomento **pubblicato oggi su *Nature*** . "Ma queste modifiche dell'mRNA hanno lo stesso effetto finale dei fattori cancerogeni noti nel DNA, quindi riteniamo che possano svolgere un ruolo molto importante".

> “Sequenziando il DNA delle cellule cancerose, non si vedrebbero affatto questi cambiamenti.”

Christine Mayr
biologo molecolare

Questi risultati capovolgono alcune convinzioni diffuse sul cancro e sottolineano la necessità di guardare oltre il DNA per trovare risposte alle domande sulle cause della malattia.

Dal DNA all'mRNA

Se il DNA è il progetto genetico della vita, come spesso si dice, allora si tratta di un insieme di istruzioni piuttosto macchinoso. Le informazioni nel DNA sono codificate in una sequenza specifica di circa 3 miliardi di "lettere" nucleotidiche – diverse combinazioni di A, T, G e C. Blocchi di queste lettere – i geni – vengono utilizzati per produrre specifiche proteine, i principali "cavalli di battaglia" di una cellula. Ma il DNA vive nel nucleo di una cellula, mentre le proteine vengono prodotte nel citoplasma circostante. Per colmare questa lacuna, una cellula deve prima produrre una copia a RNA del DNA di un gene. Questa copia a RNA,

chiamata RNA messaggero, viene poi trasportata fuori dal nucleo. È questa copia a mRNA che le cellule leggono e traducono in una proteina.

Di solito, la copia dell'mRNA è leggermente più corta del suo precursore di DNA. Questo perché le informazioni utili nel DNA, chiamate esoni, sono spesso separate da blocchi di sequenze superflue. Queste parti non necessarie, chiamate introni, devono essere eliminate per ottenere il prodotto finale. Dopo la rimozione degli introni, gli esoni rimanenti vengono uniti insieme, un po' come avviene quando si uniscono pezzi di pellicola e ne vengono lasciati alcuni sul pavimento della sala di montaggio.

> Queste scoperte contribuiscono a spiegare un enigma di vecchia data: le cellule della leucemia linfatica cronica (LLC) presentano relativamente poche mutazioni note del DNA.

Se la copia di mRNA non include tutti gli esoni di un gene o viene troncata, anche la proteina prodotta da quell'mRNA verrà troncata. Potrebbe non funzionare più correttamente. E se quella proteina è un oncosoppressore – un soppressore che protegge dal cancro – allora questo potrebbe causare problemi.

Ciò che la Dott.ssa Mayr e i suoi colleghi, tra cui la borsista post-dottorato **Shih-Han (Peggy) Lee** , la studentessa laureata **Irtisha Singh** e la biologa computazionale SKI **Christina Leslie** , hanno scoperto è che molti degli mRNA nelle cellule tumorali producono queste proteine oncosoppressori troncate. Le alterazioni si verificano non solo nei geni oncosoppressori noti, ma anche in quelli precedentemente non riconosciuti.

"Le modifiche all'mRNA producono proteine molto simili a quelle prodotte da una mutazione nel DNA che causa la produzione di una proteina troncata", afferma. "Alla fine, il risultato per la cellula è molto simile, ma il modo in cui avviene è molto diverso".

Trovato: mutazioni mancanti del cancro

Il team del Dott. Mayr ha esaminato specificamente **la leucemia linfatica cronica** (LLC), un tipo di tumore del sangue. Un collega del MSK, **Omar Abdel-Wahab** , ha fornito loro campioni di sangue di persone affette da questa patologia. Utilizzando un metodo sviluppato dal laboratorio del Dott. Mayr per rilevare queste specifiche alterazioni dell'mRNA, hanno scoperto che un numero sostanzialmente maggiore di persone affette da LCL presentava l'inattivazione di

un gene oncosoppressore a livello di mRNA rispetto a coloro che la presentavano a livello di DNA.

Questi risultati contribuiscono a spiegare un enigma di lunga data, ovvero che le cellule di LLC presentano relativamente poche mutazioni note del DNA. Alcune cellule di LLC sono addirittura prive di mutazioni note. In effetti, le alterazioni dell'mRNA scoperte dal team del Dr. Mayr potrebbero spiegare le mutazioni mancanti del DNA.

Poiché la leucemia linfatica cronica (LLC) è un tumore a crescita lenta e le persone affette da LMC vivono spesso per molti anni, è troppo presto per dire se queste modifiche dell'mRNA siano associate a una prognosi peggiore.

Esistono alcune differenze importanti tra le alterazioni dell'mRNA e una vera e propria mutazione del DNA. La cosa più importante è che l'inattivazione degli oncosoppressori attraverso l'mRNA è solitamente solo parziale; solo circa la metà delle molecole proteiche rilevanti nelle cellule tumorali viene troncata. Ma in molti casi questo è sufficiente a sovrascrivere completamente la funzione delle versioni normali presenti. E poiché questa troncatura potrebbe applicarsi a 100 geni diversi contemporaneamente, le alterazioni possono sommarsi.

Lezioni per la diagnosi del cancro

Sebbene il team del Dott. Mayr abbia identificato le alterazioni dell'mRNA nella leucemia linfatica cronica (LLC), è probabile che non siano limitate a questo tumore del sangue. Il team le ha riscontrate anche in campioni di leucemia linfatica acuta a cellule T, ad esempio. Altri ricercatori le hanno riscontrate nel cancro al seno. Il Dott. Mayr auspica che gli scienziati siano ispirati a esplorare il significato delle alterazioni dell'mRNA in questi e altri tipi di cancro.

"Gli attuali sforzi diagnostici per il cancro si concentrano principalmente sul sequenziamento del DNA per identificare le mutazioni", afferma il Dott. Mayr. "Ma la nostra ricerca suggerisce che i cambiamenti a livello di mRNA potrebbero essere altrettanto frequenti".

In altre parole, la diagnosi del cancro potrebbe dover cambiare per includere questi fattori cancerogeni precedentemente sconosciuti.

Questo lavoro è stato finanziato da una borsa di studio del National Cancer Institute (U01-CA164190), da un premio dello Starr Cancer Consortium, da un Innovator Award della Damon Runyon-Rachleff Cancer Foundation e della Island Outreach Foundation (DRR-24-13), da un National Institutes of Health Director's

Pioneer Award (DP1-GM123454), dalla Pershing Square Sohn Cancer Research Alliance e da una borsa di studio MSK Core (P30 CA008748).

Commenti

> I commenti sono disabilitati per questo post del blog.

Vijay

29 agosto 2018 • 23:09

Questa è una scoperta affascinante. Cosa succederebbe se sopprimessimo questo RNA messaggero? Quali sarebbero gli effetti collaterali?

Brava Christine Mayr. Complimenti a te e al tuo team.

PRECEDENTE

Nelle notizie

PROSSIMO

Lo splicing può essere un bersaglio efficace nella lotta contro il cancro